Aus der Universitätskinderklinik zu Göttingen
Direktor: Prof. Dr. H. Beumer

Über Injektionsschäden durch Chinin und chininhaltige Mittel

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Georg-August-Universität
zu Göttingen
vorgelegt am 20. Mai 1938
von

Otto Buchinger
aus Flensburg.

1 9 3 9
Buchdruckerei Ernst Große, Göttingen

Dekan: Prof. Dr. W. Krantz

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Beumer

Tag der mündlichen Prüfung 13. Juni 1939

Neben der Frühsterblichkeit sind es die Erkrankungen der Respirationsorgane, die die größte Zahl an Opfern bei Säuglingen und Kleinkindern fordern. Aus Zahlen, die vom statistischen Amt der Stadt Chemnitz angeben wurden, geht hervor, daß von den in der Zeit von 1900 bis Ende 1934 verstorbenen Kindern bis zum Alter von 15 Jahren mehr an pneumonischen Erkrankungen starben als an Diphtherie, Scharlach, Masern und Keuchhusten zusammen. Aus dieser Erkenntnis heraus ist der dringende Wunsch aller Ärzte zu verstehen, ein wirksames, zuverlässiges antipneumonisches Mittel in die Hand zu bekommen, um vorbeugen, oder bei bereits eingetretener Erkrankung eingreifen, Komplikationen abwenden und eine baldige restlose Ausheilung erzielen zu können.

Bei den heute üblichen Methoden unterscheiden wir im wesentlichen zwischen einer spezifischen und einer unspezifischen Therapie. Eine spezifische Therapie stellt die Serumtherapie dar, die besonders in Amerika angewandt wird. Aber sie hat den Nachteil, daß sie typenspezifisch sein muß, und bis heute sind 32 Typen von Pneumokokken bekannt, die der Häufigkeit nach in Typ I, II und III und alle übrigen Pneumokokkentypen in der Sammelgruppe X zusammengefaßt sind. Bis jetzt ist nur gegen Typ I und II ein wirksames Serum herstellbar, während aber die Kinderpneumonien oft den Typ X haben. Diese Behandlungsmethode ist aber wegen der notwendigen Laboratoriumsarbeit an die großen Krankenhäuser gebunden. In Deutschland hat sich die Serumtherapie der Lungenentzündung im Kindesalter bislang noch nicht durchsetzen können.

Seit 1895 Aufrecht die Chininbehandlung der Pneumonie vorschlug, fand diese in mannigfachen Kombinationen steigend Anwendung in der Praxis. Vorherrschend ist dabei anscheinend

die Überzeugung von der baktericiden Eigenschaft des Chinins, eine Überzeugung, die Morgenroth in Reagenzglasversuchen für das Optochin (Chinin-Aethylhydrocuprein) als zu recht bestehend nachweisen konnte.

In der neueren Zeit setzte die pharmazeutische Industrie ihr ganzes Interesse dafür ein, um einmal die günstige Wirksamkeit des Chinins durch eine Kombination mit den verschiedensten bewährten Mitteln zu steigern, zum anderen, um gleichzeitig durch diese Kombinationen wie auch durch eine Herabsetzung des Chiningehalts der Präparate die im Chinin selbst schlummernden Gefahren herabzumindern und die Injektion schmerzfrei zu gestalten. Schon Aitken berichtet, Praktiker hätten der mit Schmerzen verbundenen Chininjektionen wegen dieses mit Morphium oder Atropin versetzt. Er selbst fügte Karbolsäure bei, nicht zuletzt der lokalanaesthetischen Wirkung wegen. Allerdings waren die Ergebnisse auch hier nicht zufriedenstellend gewesen. Während anfangs die Verwendung des Chinin-Urethan (Chin. hydrochlor. und Urethan in Kochsalzlösung oder in Aqua dest.) üblich war, wurde dieses bald durch Stronchin (10%ige Lösung von Chinin-Strontiumchloridharnstoff) abgelöst. Einige Zeit lang trat das Solvochin (25%ige Chininlösung mit Phenacetin) in der Behandlung der Pneumonie wie auch der Grippe in den Vordergrund, bis es von dem 1925 durch Cahn-Bronner eingeführten Transpulmin überflügelt wurde (Zusammensetzung: 0,03 Chin. basic., Kampher, Menthakampher und Eukalyptol, d. h. 85% fette Oele, 5% aetherische Fette und 10% ölige Lösung von Chin. basic.). Cahn-Bronner rühmt dem Chinin eine besondere Neigung zur Speicherung am Orte seiner Wirksamkeit, in der Lunge nach, eine Eigenschaft, die durch die günstige Wirksamkeit der aetherischen Oele am gleichen Orte gefördert werden soll, während die Kampherkomponente zur Stützung des Kreislaufs beigefügt wurde. Ferner wurde durch die Suspension des Chinins in Oele die bei jeder Injektion auftretende Deponierung des Mittels im Gewebe noch verstärkt; das Transpulmindepot hält den Chininspiegel entsprechend der durch die ölige Beimengung verlangsamten Resorption länger auf einer gewissen Höhe. — Schöndube erzielte mit seiner Kombination Chinin-Calcium Sandoz, das in 10 ccm seiner Flüssigkeit 1,37 g Calcium Sandoz und 0,6 g Chininglukonat (darin 0,37 g Chinin) enthält, gute Erfolge, die auch von anderen Autoren bestätigt wurden. Er nennt das Zweigespann Chinin-Calcium eine ideale medikamentöse Arbeitsgemeinschaft.

Drei Arten der Verabreichung der Chininpräparate sind im allgemeinen üblich: per os, per injektionem und rektal in Form von Suppositorien. Jedoch stand bisher die Injektionsmethode, und zwar die intramuskuläre, im Vordergrunde, wohl weil eines Teils in dem reich durchbluteten Muskelgewebe die Resorption und der Abtransport des eingeführten Stoffes sofort erfolgt und

so das Mittel schnellstens an den Ort seiner Wirkung gebracht wird, andererseits, weil durch die parenterale Applikationsweise unter Umgehung des Pfortaderkreislaufes eine Speicherung des Wirkstoffes in der Leber vermieden wird. Man sagt also der intramuskulären Injektionsweise eine rasche, intensive und nachhaltige Wirkung nach.

Neben den Vorzügen hat diese Chininapplikation aber auch Nachteile. Außer der antipyretischen Wirkung des Chinins, die auf einer direkten Einwirkung auf das Wärmeregulationszentrum beruhen soll, sagen Poulsson u. a. vor allem diesem Alkaloid eine protoplasmafeindliche Eigenschaft nach, ja Poulsson bezeichnet das Chinin geradezu als universales Protoplasmagift. Es soll dies die hervorstechendste Eigenschaft sein, die Oxydationsvorgänge (Stoffwechsel, Atmung) der lebenden Zellen zu lähmen und in geeigneter Verdünnung zum Erliegen zu bringen. Die Ursache der Herabsetzung und Lähmung der Stoffwechselvorgänge soll auf einer Schädigung der intrazellulären Enzyme durch Chinin beruhen, der Fermente also, ohne die chemische Umsetzungen im Zelleben nicht möglich sind. Aus dieser grundlegenden Eigenschaft ist wohl das Zustandekommen von Schäden zu erklären.

Auf Grund von Selbstversuchen von Saphra u.a. stellte es sich heraus, daß Chininlösungen selbst bei einem dem Körpergewebe gleichen pH-Wert im Subkutangewebe schmerzhafte Infiltrationen zu verursachen vermögen. Andere Untersuchungen ergaben, daß Lösungen von Chinin den quergestreiften Muskel angreifen, und zwar die kontraktile Substanz; selbst sehr verdünnte Lösungen können die Muskulatur unerregbar, zusammengezogen, weißlich-starr, teigig und leicht zerreißbar machen. (Auffällig ist, daß Bottema relativ häufig Abszesse nach intraglutäalen Chininjektionen auftreten sah. Dagegen sah er niemals einen solchen bei Einspritzungen im Verlaufe einer Marlariatherapie).

Grade diesen Infiltraten, entzündlichen Veränderungen und umschriebenen Nekrosen im Injektionsgebiete schreibt Rißmann die Wirksamkeit der Chinintherapie zu, denn der durch diese Gewebsumwandlung bedingte Eiweißkörperabbau und

deren im Anschluß daran erfolgende Resorption stelle eine unspezifische Reizkörpertherapie dar. Auch Schuntermann u. a. sind geneigt, eine mehr indirekte Wirkungsweise des Chinins anzunehmen.

Nahezu ausnahmslos sprechen sich sämtliche Autoren für die Injektion eines derart differenten Mittels, wie es das Chinin und seine Präparate darstellen, in die äußere obere Partie der Glutäalmuskulatur als typischen Ort aus. Und zwar wird allgemein der äußere obere Quadrant empfohlen, weil er dem N. ischiadicus am weitesten abgelegen ist. Von Chininjektionen in die Oberarmmuskulatur wird abgeraten, da durch die enge Nachbarschaft wichtiger Nerven und Gefäße eine Schädigung dieser Gebilde stets möglich sei.

Aber ungeachtet dieser Vorsichtsmaßregeln wurden in steigendem Maße Stimmen laut, die von gelegentlichem Auftreten ganz bestimmter Schäden auch nach der intramuskulären Verabreichung berichteten, und zu größerer Vorsicht und Zurückhaltung im Injektionsgebrauch chininhaltiger Mittel mahnten. Schon früher, ehe sich das Chinin eine derartige Indikationsbreite erwarb, wurden typische Schäden im Verlaufe der Malariatherapie beobachtet. So wies Aitken 1885 im Brit. Med. J. auf unangenehme Zwischenfälle hin, die er z. B. in Form von Abszessen und schmerzhaften Ischiadikuslähmungen nach Chininspritzungen gesehen hatte. In neuerer Zeit ist es der von Beumer mitgeteilte Fall, der die Aufmerksamkeit auf die Frage der Injektionsschäden durch Chinin lenkt. Beumer berichtet folgendes:

„Einem 11 Wochen alten Brustkinde war wegen einer Bronchitis auf Anordnung des behandelnden Arztes durch eine Schwester eine Injektion von 3 Teilstrichen Transpulmin in die rechte obere Gesäßmuskulatur gemacht worden. Direkt nach Herausziehen der Nadel habe sich ein Blutströpfchen gezeigt und schon 20 Sekunden später sei eine handtellergroße tiefbläuliche Verfärbung des Gesäßes um die Injektionsstelle herum aufgetreten. Innerhalb weniger Stunden entwickelte sich alsdann eine hochgradigste vom Gesäß bis zu den Zehen reichende ödematöse Schwellung des rechten Beines, dessen Haut in großen Blasen abgehoben und blau-schwärzlich verfärbt war. Die beiden äußeren Zehen hatten ein brandiges Aussehen. Die Schwellung hatte auch auf die rechten Schamlippen übergegriffen.

Die Einstichstelle war noch erkennbar und befand sich im oberen äußeren Quadranten der rechten Gesäßhälfte. Auf meine Veranlassung machte der anwesende Chirurg zwecks Entspannung des prall geschwollenen Gewebes einige Stichelungen, jedoch ohne besonderen Erfolg, da sich das Gewebe bis in die Tiefe als zundrig zerfallen erwies. Bei dieser Gelegenheit wurde etwas von der hämorrhagisch verfärbten Gewebsflüssigkeit, die heraussickerte, steril aufgefangen. Die bakteriologische Untersuchung ergab bezüglich Anaerobien Keimfreiheit; es fanden sich lediglich Milchsäurebazillen, die von der äußeren Haut stammen dürften. Hierdurch konnte das Vorliegen eines malignen Oedems, woran das Aussehen des Beines zumeist erinnerte, ausgeschlossen werden.

Das schwer gefährdete Kind kam mit dem Leben davon. An der Injektionsstelle bildete sich, wie mir der behandelnde Arzt berichtete, eine über handtellergroße Nekrose mit vorwiegender Abstoßung von Haut- und Fettgewebe heraus. Am 14. Tage nach der Injektion konnte zum ersten Mal aus dem tiefen Nekrosekrater ein pflaumengroßes abgestorbenes Muskelstück entfernt werden. Ganz allmählich setzten vom Rande des großen Defektes her Granulationen ein. Die beiden kleinsten Zehen mußten amputiert werden. Das Oedem, die Blasen und blutunterlaufenen Stellen am Bein und an der Außenseite des Fußes führten nur zu oberflächlichen Hautdefekten und gelangten langsam zur Abheilung. Die Beweglichkeit des Beines war sehr gering. 3 Monate später bestand noch außer dem großen Substanzverlust durch die Nekrose in der Glutäalgegend eine komplette Peroneuslähmung der erkrankten Seite, die es fraglich erscheinen läßt, ob eine vollständige Gebrauchsfähigkeit des rechten Beines jemals wieder erlangt werden wird."

Daß dieses Vorkommnis kein Einzelfall ist, beweisen weitere 22 in der Literatur niedergelegte ähnliche Fälle von Gewebsschädigungen nach Chinineinspritzungen. Ballmann sah 13 Abszesse, allerdings mehr oberflächlicher Art, nach Transpulmininjektionen. Bei der Verwendung des gleichen Mittels beobachtete Chiari bei einem 5jährigen Knaben ein fast gleiches Bild wie wir es bei Beumer sahen, ein ausgedehntes Oedem mit typischer blaurötlicher Verfärbung der Haut, Ulzerationen und nekrotischem Zerfall des betroffenen Gewebes, starke Schmerzhaftigkeit und Spannung der umgebenden Hautbezirke; eine komplette Ischiadikuslähmung mit Fehlen der Sensibilität bleibt bestehen. Im Anschluß an den Fall berichtet Chiari noch über 2 weitere derartige Fälle. Ähnliches sah Stursberg bei Solvochin-Injektion und Kestermann bei Einspritzung von Chinin-Calcium Sandoz auftreten. Der letztgenannte Autor be-

schrieb in seinem Bericht noch eine typische Radialis- und eine Ischiadikusparese nach intramuskulärer Verabreichung ebenfalls von Chinin-Calcium Sandoz und von Solvochin. Nach Chinin-Urethan sah Hofer 4 Abszesse auftreten.

Jedoch sind es mehr die ausschließlichen Nervenschädigungen, die bei der Betrachtung der Gesamtliteratur die Aufmerksamkeit auf sich lenken. Infolge der Bevorzugung der Glutäalregion als Ort intramuskulärer Injektionen treten Ischiadikusinsulte in den Vordergrund, es fanden sich 20 in der Literatur dargestellt und außerdem 10 Radialis- und eine Ulnarislähmung. Nedelmanns Bericht über 6 Schädigungen des N. ischiadikus bei Kleinkindern nach Stronchineinspritzung ist besonders aufschlußreich. Einem typischen Fall möchte ich herausgreifen.

„Ein 4jähriges Mädchen erhält wegen Keuchhustens eine intraglutäale Stronchininjektion.*) Am nächsten Tage bestehen starke Schmerzen und eine Lähmung des linken Beines. Aus der hausärztlichen Behandlung wurde das Kind der Klinik übergeben. Bei der Aufnahme bestanden noch typische Hustenanfälle, linksseitige Ischiadikusneuritis mit Peroneusparese, Lasègue +, Druckschmerzhaftigkeit im Verlauf des Hüftnerven, Achillessehnenreflex links nicht auslösbar. Der Vater massierte täglich das Bein des Kindes, und nach 5 Wochen besteht noch eine deutlich meßbare Atrophie der linksseitigen Unterschenkelmuskulatur, der Achillessehnenreflex links ist noch stark abgeschwächt und eine Peroneuslähmung mit typischer Gangstörung sichtbar."

In einem Gutachten beschrieb Bürger eine ausgesprochene Ischiadikusparese nach Transpulmin-Injektion, die sehr schmerzhaft ist und auch nach einem Zeitraum von 2 Jahren keine Neigung zum Rückgang zeigte. Loewenstein sah 9 Lähmungen im Ischiadikusgebiet nach Stronchin-Injektionen. Er greift einen besonders schweren Fall einer kompletten Lähmung des Hüftnerven heraus, die sich erst nach Monaten zurückzubilden begann. Interessant ist die Mitteilung Heidsieks über 2 typische Fälle einer Peroneuslähmung nach Stronchingebrauch, deren erster eine Schilderung des von Loewenstein beschriebenen Falles darstellt, 4 Jahre später. Eine ausgesprochene Peroneusparese war zurückgeblieben. Über weitere Ischiadikuslähmungen be-

*) Alwens und Grasheim (Zit. nach Nedelmann) gaben an, daß Stronchin die Erregbarkeit der sensiblen und motorischen Nervenstämme herabsetze. Stimmen aus der Praxis bestätigen eine Verringerung der Keuchhusten-Krampfanfälle in Zahl und Schwere.

richten Biggam und Pacifico, es wurden hier wässrige Lösungen von Chinin zur Injektion benutzt. Kestermann sah eine Ischiadikusneuritis und einen weiteren Fall einer Radialislähmung nach Einspritzung von Solvochin auftreten. Schuttermayer erlebte im Anschluß an 2 Injektionen von Chinin-Urethan eine leichtere Ischiadikusneuritis mit besonderem Hervortreten einer Peroneusparese und eine vollständige Radialislähmung.

Die Injektionsschäden am Oberarm betreffen fast ausnahmslos den N. radialis. Nur ein Fall einer Ulnarislähmung, der von Ziehen kommentiert wird, fand sich in der Literatur.

Nach Einspritzung von Transpulmin sah Ballmann zwei Radialislähmungen auftreten, nach Solvochin sahen Kestermann und Stör je einen und Voss zwei, nach Chinin-Urethan sah Schmuttermayer einen. Babcock teilte zwei Fälle einer Radialislähmung nach Chinin-Harnsäure-Injektion mit, und 1928 beschrieb Villaverde ebenfalls eine Radialislähmung nach Injektion einer wäßrigen Chininlösung; hier war der Schmerz so heftig, daß der Patient das Bewußtsein verlor.

Nun sei noch erwähnt, daß Berger nach einer Chinin-Urethan-Injektion eine kindskopfgroße polyzystische Granulationsgeschwulst sich im Gebiete des M. quadriceps femoris entwickeln sah, die operativ angegangen wurde. Ferner beschrieb Goldschmidt das Auftreten von metaplastischen Knochenneubildungen in den Bauchdecken nach mehreren Chininjektionen gegen Malaria; jedoch sei dies Geschehen auch nach Einspritzung anderer Stoffe beobachtet worden, wenngleich von Chinin noch weitere derartige Berichte vorliegen.

Aus der Kasuistik geht hervor, daß wir nach intramuskulärer Injektion chininhaltiger Medikamente das mehr oder weniger schwere Bild eines ödematösen geschwürig-nekrotischeu Zerfalls des betroffenen Gewebes, eines ausgedehnten Abszesses oder einer Nervenlähmung auftreten sehen können. Die eine Erscheinung kann mit der andern kombiniert sein, oder es können sich alle Erscheinungen in einem schweren Bild vereinigen, wie es bei den von Beumer und Chiari geschilderten Zwischenfällen der Fall war.

Jedoch stehen in der größten Zahl der Schäden die der Nerven im Vordergrund. Die Insulte des N. ischiadikus zeigen sich uns in mannigfacher Gestalt. Gemäß seiner anatomischen Lagerung um den N. tibialis wird der Peroneusanteil vorzugsweise und fast ausnahmslos zuerst befallen, auch erholt er sich weniger gut. Fast ausnahmslos gehen die Nervenschäden mit einer deutlich meßbaren Atrophie der betreffenden Muskulatur einher. In der größten Zahl der Fälle war das Auftreten der Gewebs- sowohl als auch der Nervenschäden von einer starken Schmerzhaftigkeit begleitet.

Für das Auftreten eines Abszesses können wir mit Kestermann grundsätzlich eine lokale Schwächung des Gewebes in seiner Widerstandskraft durch die Injektion annehmen; eine daraufhin eintretende Infektion kann durch zwei Ursachen zustande gekommen sein: einmal durch eine mangelhafte Asepsis bei der Injektion (Jungmichel, Habs und Kirschner), oder auf der anderen Seite kann eine Metastasierung in das geschwächte Gewebe die Ursache einer Infektion und Abszedierung sein (Habs). Dieser Erklärung geben Hofer und Kestermann den Vorzug. Viele Autoren erheben die Forderung, streng auf eine wirklich intramuskuläre Injektion zu achten. Ballmann, Schmitz, Schmuttermayer, Stör und Stursberg sehen eine versehentliche Einspritzung in das Unterhautzellgewebe als für Nekrosen und Abszesse verantwortlich an.

Im Vordergrund stehen jedoch zweifelsohne die nach Chinininjektion entstehenden Lähmungen. Uhlenbruck schlug vor, zu unterscheiden zwischen:

1. einer traumatischen Schädigung (Einstich in den Nerven selbst),
2. einer Schädigung des Nerven durch Infiltration der Umgebung (Depotwirkung),
3. Schäden durch toxische Fernwirkung im Sinne einer toxischen aszendierenden Neuritis,

und wir können wohl aus noch zu erläuternden Gründen hinzufügen:

4. Schädigung durch Zusammentreffen der Injektion mit einer primären oder sekundären Chininüberempfindlichkeit.

Für Schäden, die in den ersten beiden Gruppen einzureihen sind, können wir wohl am falschen Ort erfolgte Injektionen verantwortlich machen. Einspritzungen in die Oberarm-Muskulatur nehmen eine gewisse Sonderstellung aus anatomischen Gründen ein. Denn dort ist es durchaus möglich, des beschränkten Injektionsraumes wegen einmal in bedenklicher Nähe des N.radialis zu geraten, zumal er gelegentlich regelwidrig verläuft, wie er auch in lockerem Bindegewebe nur wenig geschützt zwischen dem M.brachioradialis und M.trizeps liegt.

Der schlagartig mit voller Wucht hereinbrechende Sofortschmerz ist ein entscheidendes Kriterium einer Punktion des Nerven oder einer intraneuralen Injektion. Da man aber den Verlauf des N.ischiadikus (Orientierung nach Härtel, nach Kappis, nach Lange, siehe Goldhahn) durchaus vermeiden kann, wird eine direkte Verletzung dieses Nerven wohl sehr selten sein. Auch die Schadensfälle der Gruppe 2, durch Infiltration der unmittelbaren Umgebung des Nerven, haben wir gewiß größtenteils ebenfalls auf Injektionsfehler zurückzuführen. Hier setzen wir durch eine derartige Einspritzung eine mehr oder weniger große Menge der Injektionsflüssigkeit in der unmittelbaren Nachbarschaft eines Nerven ab (Depot), und durch die Verweildauer des Depotstoffes bis zur vollständigen Resorption ist diesem reichlich Gelegenheit geboten, in seiner typischen Weise auf den Nerven und dessen Umgebung einzuwirken. Stör traf nach Wilder eine Unterscheidung zwischen einer als Injektionsfolge aufgetretenen primären und sekundären Lähmung. Eine primäre Lähmung tritt unmittelbar nach der Einspritzung auf, ist von einem gleichfalls schlagartig einsetzenden Schmerz und einem Gefühl der Taubheit und des Eingeschlafenseins des betreffenden Gliedes begleitet. Bei der sekundären Lähmung sehen wir diese Erscheinung erst viel später auftreten, wenn der Nerv durch die nach nekrotischen und entzündlichen Prozessen auftretende Narbenbildung fortschreitend in diesem Bezirk eingeschnürt sind. Interessant ist es, sich bei dieser Ge-

legenheit noch einmal die von Babcock, Stör und Voß geschilderten und mit Freilegung und Befreiung des Nerven von Narbengewebe operierten Fälle zu vergegenwärtigen. Beide Berichte von Voß sprechen für eine sekundäre Lähmung, und in Uebereinstimmung mit Babcock und Stör fand er bei der operativen Freilegung eine ausgesprochen feste Umklammerung des Nerven durch Narbengewebe.

Bei einer sicher nicht geringen Anzahl ven Schadensfällen ist die Entstehung durch toxische Fernwirkung im Sinne einer toxischen aszendierenden Neuritis zu erklären. Hier ist die Ursache der Zwischenfälle zu suchen, die trotz gewissenhaftester Injektionstechnik auftreten. Kirschners Arbeit weist uns den Weg, wie das Zustandekommen derartiger Schäden möglich ist.

In den zahlreichen Muskelinterstitien, Muskelfächern und Sehnenscheiden breitet sich die injizierte Flüssigkeit überraschend gut und weitgehend aus, welcher Vorgang durch eine Kontraktion der Muskulatur noch gefördert wird. Stör schreibt:

> „Wenn man nun die kräftigen Muskelfächer der Glutäen betrachtet, so erscheint es nicht nötig, daß die schädigende Injektion in unmittelbarste Nähe des Nerven gemacht wurde. Hat die Nadel nur die obersten Teile des M. glutäus max. durchdrungen, so kann sich die Flüssigkeit auf der Faszie der darunterliegenden kleinen Muskeln bis an den Nerven ausbreiten, ja sie wird an den Nerven geradezu herangeleitet."

Wenn wir nun an dieser Stelle noch einmal die Kasuistik der Insulte des N. ischiadikus durch Chininjnjektionen übersehen, so gewinnen wir folgendes Bild: in allen Fällen stehen die motorischen und sensiblen Ausfallserscheinungen des Peroneusanteils im Vordergrunde. In einem Drittel der Fälle ist der N. tibialis mehr oder weniger mitbeteiligt, jedoch zeigt er sich leichter zur Regeneration geneigt. Achillessehnen- und Plantarreflex fehlen oder sind herabgesetzt, zum Teil mit positivem Lasègue'schen Phänomen. Die Muskulatur des vom Peroneus wie in manchen Fällen auch die des vom Tibialis versorgten Gebietes ist fast stets merkbar atrophisch. Bei der meist ausgesprochenen Schmerzhaftigkeit des Prozesses wird noch gelegentlich eine Druckschmerzhaftigkeit im Verlaufe des N. ischiadikus angegeben. In einem Falle (Chiari) — es handelt sich hier um eine komplette Lähmung des Ischiadikus mit Peroneus und Tibialisbeteiligung

– trat auch noch eine Spitzfußstellung auf. Gelegentlich wurde die Läsion des Hüftnerven noch durch einen langwierigen geschwürigen Prozeß, durch Nekrosen, ödematöse Vorgänge oder einen ausgedehnten Abszeß am Injektionsort, Verfärbung und schmerzhafte Spannung des umgebenden Hautbezirks kompliziert.

Die Therapie dieser Ischiadikusneuritiden ist z. T. der Ischiasbehandlung entlehnt, und ist wie diese meist äußerst langwierig und verlangt viel Geduld. Massage, passive Bewegung, Elektrisieren (galvanische und faradische Ströme), Diathermie und Ultravioletbestrahlung werden am häufigsten angewandt. Babcock, Stör und Voß gingen operativ vor unter Freilegung des N. radialis. Die beiden von Babcock erzielten Erfolge, die sich 12 Monate post injektionem bezw. 7 Monate post operationem einstellten, konnten Stör und Voß auch nach Ablauf dieser Zeit nicht bestätigen.

Wie auch in manchen anderen Erscheinungen, so weist auch in der Prognose die Chinininjektionsneuritis Ähnlichkeiten mit der Polyneuritis auf. Ein Viertel aller Schadensfälle heilte aus, z. T. nach Ablauf einer Zeit von 6 – 7 Monaten, in manchen Fällen war eine geringe, langsam fortschreitende Besserung zu beobachten. Hier wird es wohl zu Defektheilungen kommen. In der Hälfte aller Fälle war auch unter fortgesetzter Behandlung keine Besserung festzustellen.

Aufgrund der blitzartig aufgetretenen Symptome wie der handbreiten Verfärbung des Gewebes um die Injektionsstelle und das sofortige Auftreten der übrigen bedrohlichen Erscheinungen nimmt Beumer in seinem Fall bei dem Säugling als wahrscheinlich den momentanen Ablauf einer primären Überempfindlichkeitsreaktion an, im Gegensatz zu den bisher besprochenen, sich langsam heranbildenden Gewebsschäden.

Wir unterscheiden zwischen einer primären und einer sekundären Idiosynkrasie. Die primäre wird als die angeborene Überempfindlichkeit,

der eine frühere Sensibilisierung zugrunde liegt, bezeichnet, wobei wir die Frage der diaplazentaren Sensibilisierung unerörtert lassen wollen. Die sekundäre Überempfindlichkeit tritt durch eine vorangegangene Sensibilisierung gegen irgendeinen Stoff auf. Sie ist also erworben.

Sekundäre Chininidiosynkrasien sind genugsam in der Literatur berichtet, so von Hauer, Huppenbaur und Rall. Es kann aber doch als erwiesen gelten, daß es eine primäre Chininüberempfindlichkeit gibt. Hauer hat vier Fälle einer primären Chininidiosynkrasie beschrieben, aus deren Reihe er einen besonders instruktiven ausführlich schildert. Er untersuchte einen 22jährigen kräftigen jungen Mann aus der Lüneburger Heide auf Tropendienstfähigkeit und dabei auf Chininfestigkeit. Am Morgen, der der Gabe von 0,5 Chinin folgte, war der systolische Blutdruck nach Absolvierung von 10 Kniebeugen um 20 mm Hg erhöht im Vergleich zum Vortage, und es bestand am ganzen Rumpf ein scharlachähnliches Exanthem. Diese Erscheinungen traten nach neuerlichen Darreichungen von Chinin prompt immer wieder auf. Der gewissenhaften Beobachtung wie der einwandfreien Anamnese entsprechend ist hier an der Diagnose einer primären Chininidiosynkrasie nicht zweifeln, wohingegen der von Jakobson veröffentlichte Fall als nicht einwandfrei erwiesen angesehen werden muß.

Während die primäre Chininidiosynkrasie sehr selten beobachtet wird, scheint die sekundäre relativ häufiger zu sein. Alle Beschreibungen der Chininüberempfindlichkeit betreffen nur Fälle, in denen das Alkaloid oder seine Derivate per os aufgenommen wurden. In den Berichten stehen meist die Hauterscheinungen im Vordergrund, scarlatiniforme Exantheme, oft von Fieber begleitet, Ekzeme, abgegrenzte Oedeme und Gewebsnekrosen, Blutaustritte unter die Haut, in Darm und Nieren, Urtikaria. Weiterhin werden bei primärer wie auch sekundärer Chininidiosynkrasie über Auftreten von Schüttelfrösten und hohem Fieber, dabei Blutungen aus Nase, Scheide, Blase, blutiges Erbrechen und schleimig-blutige Durchfälle berichtet. Das Blutbild reagierte stets mit beängstigend hohem Reizausschlag.

Bei chininüberempfindlichen Patienten tritt durch abermalige Zufuhr von Chinin gelegentlich als überaus gefährliche Komplikation das Schwarzwasserfieber auf. Man ist geneigt, eine hämolytische Wirkung

des Chinins bei Idiosynkrasikern anzunehmen. Die Lang und Dér gelungene passive Übertragung der Chininidiosynkrasie durch Subkutaninjektion des Serums eines Patienten auf ein Kaninchen und ein Meerschweinchen konnte Hauer in seinen Versuchen nicht bestätigen, ebenso nicht die von Schilling für den Höhepunkt einer Überempfindlichkeitsreaktion angegebene Eosinophilie. Bemerkenswert ist, daß es sich, wie Haner angibt, bei den von ihm beschriebenen Fällen einer primären Chininidiosynkrasie „um ausgesprochene Vagotoniker" handelt.

Beumer, Burger, Heidsiek, Nedelmann, Loewenstein u. a. sind geneigt, bei der Zahl der Nervenschäden die toxische Genese als wahrscheinlich anzusehen. Allerdings müssen Injektionsfehler besonders berücksichtigt werden. Nach der Meinung zahlreicher Autoren hat Chinin außer seiner Eigenschaft als allgemeines Protoplasmagift auch noch eine ausgesprochene Neigung zur Schädigung peripherer Nerven. Nedelmann stellte in Tierversuchen an Kaninchen fest, daß bei Injektion von Stronchin in unmittelbarer Nähe eines Nerven entzündlich-degenerative Veränderungen am Nerven selbst auftreten. Die gewebsfeindliche Chininwirkung im Transpulmin wird noch gesteigert durch die verstärkte Depotwirkung dieser öligen Lösung, die noch bis zu einer Zeit von 24 Stunden post injektionem infolge ihrer langsamen Resorption wirksam bleibt, So ist dem Chinin genugsam Zeit gegeben, sich herauszulösen und selbständig zu wirken. Auch die Kampherkomponente ist vermutlich nicht ganz unbeteiligt, durch diese könnte wohl die protoplasmaschädliche Wirkung des Chinins gesteigert werden. Es ergibt sich aus der Kasuistik, daß das Chinin gleichviel in welcher Menge und in welchem Vehikel es auch immer gelöst ist. stets seinem Charakter als allgemeines Protoplasmagift mit besonderer Affinität zum Nervengewebe zu wahren und seine typischen und unangenehmen Nebenwirkungen überraschend zu entfalten vermag.

Keineswegs aber weisen die geschilderten Schadenssymptome nur auf Chinin als schädigendes Agens. Aus der Zeit der Ischiastherapie vermittels Injektion von Alkohol, Osmiumsäure und Antipyrin wurden ähnliche Ischiadikusneuritiden berichtet, desgleichen bei der Keuchhustenbehandlung mit intraglutäalen Aetherinjektionen (v. Bernuth und Hannemann). Nedelmann

weist hier auf die prognostischen Ähnlichkeiten hin. Bei Injektion von Arsen- und Quecksilberpräparaten, von Somnifen, Chloroform, Salyrgan, Calciumchlorid, von Salvarsan und Neo-Salvarsan wurden ebenfalls Neuritiden und Lähmungen beobachtet. Die Behandlung mit Alkohol-, Osmiumsäure- und Aetherinjektionen ist vorwiegend wegen der damit leicht verbundenen Nervenschäden aufgegeben worden.

Während Ziehen wie andere Autoren alle vorkommenden toxischen Neuritiden, auch die des Ischiadikus, bei intramuskulärer Chinininjektion als Folge fehlerhafter oder an falscher Stelle erfolgter Einspritzung ansieht, erscheint uns diese Ansicht als nur für einige Fälle zu Recht bestehend. Tritt ein infiltrativer Prozeß mit Oedem und geschwürigem Zerfall wie der von Stursberg beschriebene, mit blaurot verfärbter, schmerzhaft gespannter Umgebung, oder ein Abszeß allein auf ohne Nervenbeteiligung, so darf wohl als sicher eine fehlerhafte, subkutan statt intramuskulär erfolgte Injektion angenommen werden. Auf den Oberarm als Ort intramuskulärer Chinininjektionen muß verzichtet werden; Uhlenbruck und Schmuttermayer raten hier von jeglichen intramuskulären Einspritzungen ab. Letztgenannter Autor sagt sogar, es sei als eine besondere Entgleisung zu werten, wenn Injektionen in den Oberarm ausgeführt werden, zumal wenn diese dann zu Radialislähmungen führen.

Die versehentliche Einspritzung in das Unterhautzellgewebe kann verschiedene Ursachen haben, entweder wurde eine zu kurze Nadel verwandt, oder bei genügender Nadellänge erfolgte der Einstich zu flach, oder aber nicht entschieden genug. Wiederum muß darauf geachtet werden, daß die Nadel nicht zu tief gerät. Also ist für den Injizierenden ein gutes Gefühl für die richtige Tiefe des Einstichs vonnöten.

Sicher vermag strikteste Indikationsstellung, gewissenhafte Injektionstechnik und genaue Beachtung des oberen äußeren Quadranten der Glutäalmuskulatur als typischen Injektionsort die Zahl der Ischiadikuslähmungen als Folgeerscheinungen zu verringern, diese aber bei fortgesetzten Injektionen chininhaltiger Mittel in der Praxis gänzlich auszuschalten wird kaum möglich sein. Nedelmann sah Lähmungen auch bei sorgfältigster Durch-

führung der Einspritzung auftreten. Hinzu tritt aber noch das Risiko einer, wenn auch recht seltenen, so doch möglichen Chininüberempfindlichkeit. Durch die Herstellung und Propagierung ungezählter und als unschädlich bezeichneter Injektionspräparate durch die pharmazeutische Industrie kann leicht eine gewisse Sorglosigkeit in der Verordnung und Durchführung der Einspritzungen auftreten. Auch die Dosierung wird sehr unterschiedlich gehandhabt. In vier Fällen aus der Kasuistik wird die zum Schaden führende Menge mit 0,2; 0,5; 0,5 und 1 ccm angegeben. Und doch werden in der Praxis im allgemeinen viel größere Dosen angewandt, ein Autor gibt Kindern unter 10 Jahren 5 ccm zweimal täglich!

Aufgrund der geschilderten unangenehmen Zwischenfälle erscheint es zweckmäßig, die intramuskulären Chinininjektionen nicht vom ärztlichen Hilfspersonal (Krankenschwestern!) ausführen zu lassen. Jedoch ist diese Frage anscheinend noch nicht entscheidend geklärt. Stursberg und Ziehen lehnen strikte ab, bei Ballmann ist es eine Vorschrift, daß Injektionen chininhaltiger Medikamente in dem von ihm geleiteten Krankenhause nur von Ärzten gegeben werden. Uhlenbruck und Schläger hingegen sind der Meinung, daß Injektionen Maßnahmen seien, die überall von erfahrenen und geübten Krankenschwestern ausgeführt werden, zu deren besonderem Ausbildungsgang die Erlernung einer sachgemäßen Injektion auch gehöre.*)

Die Schwierigkeiten selbst einer lege artis durchgeführten Injektion sind bei Kleinkindern und vollends bei Säuglingen sehr groß; hier ist es infolge der Kleinheit der Verhältnisse und der Unruhe des Kindes sehr schwierig, den N. ischiadikus nicht in Mitleidenschaft zu ziehen. Beumer, Loewenstein und Schmuttermayer beachten diese Überlegung ganz besonders, und lezterer knüpft daran die Vermutung, daß die tatsächliche Zahl der Chinininjektionsschäden gewiß um ein Vielfaches größer ist als die der veröffentlichten.

*) Es sind nicht nur Lähmungen und Gewebsdefekte, die gelegentlich auftreten können. Die Eigenschaft des Transpulmins, eine vorwiegend ölige Lösung darzustellen, kann gelegentlich auch die Gefahr einer Fettembolie heraufbeschwören bei versehentlich intravenöser Injektion. Ein derartiger Fall wird in einer Umfrage der Münchener Medizin. Wschr. beschrieben. Ein weiterer ist mir aus einer Kinderklinik berichtet worden. Die Fettembolie, die hier ad exitum führte, wurde autoptisch nachgewiesen.

Während bei den Veröffentlichungen der Schadensfälle der größere Teil der Verfasser seine Aufgabe in einer Warnung und Hinweisung auf eine gewissenhaftere Indikationsstellung und Injektionstechnik erblickt, verließ Nedelmann die Injektionstherapie chininhaltiger Medikamente gänzlich und Beumer empfiehlt, zumindest bei Säuglingen hierauf entschlossen zu verzichten. Von vielen Seiten wird die Anwendung per os oder rektal empfohlen, jedoch bezeichnen Cahn-Bronner, Hünermann, Koehn, Opitz, Rheindorf, Schmitz diese als unwirksam, Rietschel fügte noch hinzu, die Verordnung rektal oder per os komme zu teuer, da das Chinin sehr schwer wasserlöslich sei und bei rektaler Anwendung nur in geringen Mengen resorbiert würde.

Eine von Opitz in der „Kinderärztlichen Praxis" angeregte Rundfrage ergab das überraschende Bild, daß fast sämtliche in der Praxis stehenden Pädiater für die Anwendung des Chinins sind, und zwar halten sie nahezu ausnahmslos nur die parentale Applikation für zweckmäßig. Die Kliniker (Goebel, Rietschel, Vogt, Wallgren und Wiskott) lehnen die Chinintherapie ab bezw. halten eine günstige Wirkung für nicht erwiesen oder nicht überzeugend genug. Szenti (nach Vàs) bestätigt die Erfolglosigkeit bei 200 Kindern der Kinderklinik in Szeged.

Wie in fast sämtlichen Berichten über therapeutische Erfahrungen der parenteralen Chininmedikation kommt auch hier zum Ausdruck, daß ein möglichst frühes Einsetzen der Behandlung entscheidend sei. (Interessant ist, daß nach Schuntermann die Anwendung der Chininеinspritzungen die Zahl der Komplikationen der Pneumonien geradezu um das Doppelte steigen läßt gegenüber den ohne Chininmedikation Behandelten. Er sieht den Grund der Rezidive in zu spätem Einsetzen der Chinintherapie). Opitz vermutet, daß hierin möglicherweise der Schlüssel zum Verstehen der auseinandergehenden Urteile von Klinik und Praxis zu finden sei: Der Praktiker habe in viel größerem Maße die Möglichkeit einer Frühbehandlung. Entscheidend kann dieser Unterschied keineswegs sein, um ein derartig deutliches Abrükken von einem bedeutsamen Arzneimittel, wie es das Chinin darstellt, zu rechtfertigen. Denn die klinische Tätigkeit bringt

doch genügend Frühfälle, um einen schlagenden Erfolg der Chininbehandlung gebührend hervortreten zu lassen.

Aus der Aufstellung von Injektionsschäden ist zu entnehmen, daß besonders für Kleinkinder und Säuglinge eine derartige Einspritzung einen Eingriff darstellt, der große und unangenehme Überraschungen für den verantwortlichen Arzt, für die Eltern und für das Kind selbst bringen und letzteres für sein ganzes Leben schädigen kann. Gewiß mag, wie dies oft betont wird, die Häufigkeit der Schäden gering sein im Vergleich mit der Zahl der mit Chiningaben behandelten Kinder. Aber ausschlaggebend ist letztenendes doch das Wohl und Wehe des einzelnen Kranken. Die Erfolge der Chinintherapie sind noch recht umstritten. Ein Vergegenwärtigen der Gefahren einer derartigen Injektion kann dazu beitragen, den Chiningebrauch auf ein Mindestmaß zu beschränken, sich von einer Überschätzung der parenteralen Chinintherapie pneumonischer Erkrankungen freizumachen und diese aus der Behandlung der Säuglinge und Kleinkinder auszuschalten,

Zusammenfassung.

Die Injektionsbehandlung mit Chinin und chininhaltigen Mitteln ist nicht gefahrlos. In der vorliegenden Arbeit werden aus der Literatur zahlreiche Fälle berichtet, bei denen es zu einer Gewebsschädigung am Injektionsort, zu langanhaltenden Nervenschäden und in einigen Fällen zu einer stürmischen Überempfindlichkeitsreaktion gekommen ist. Diese Schädigungen scheinen auch bei gewissenhafter Injektionstechnik nicht immer vermeidbar zu sein. Es ist daher verständlich, daß zahlreiche Autoren vor den Chinininjektionen warnen, denn auch die Wirksamkeit dieser Therapie ist umstritten. Im Kindesalter sollte auf diese Behandlung verzichtet werden.

Schaden	Therapie gegen den Schaden	Ausheilung?	Übliche Konzentration des betr. Mittels
Radialislähmung	Op. Freilegung des N. radialis	5 Mon. post. op. Funktionswiederherst.	
Radialislähmung	Op. Freilegung des N. radialis	Funktionswiederherst.	–
Polyzyst. Granulationsgeschwulst	Operation (Exstirpation)	–	2 × täglich je 2 ccm (Schuntermann)
Oedem, Nekrose Peroneuslähmung	Amputation zweier Zehen, sonst konservativ	komplette Peronaeus-Lähmung	0,5 ccm (Feer)
Ischiadikuslähm.	–	–	–
Ischiadikusneuritis	–	wenig gebessert	2,0 ccm
Oedem, Ischiadik.-Lähmung	–	–	1,0 – 1,5 ccm (Feer)
Peronaeuslähmung rechts	Massage, Bestrahlung, Übungen	keine Ausheilung, orthopädische Stützapparate	5,0 ccm, Hünermann, Kollmann,
ausgedehnte Abszesse	Inzision	–	5 – 10 ccm (Paschke, Sebian,
Radialislähmung	Massage, galvan. Ströme	6 Monate post. inject. gebrauchsfähig	1 Ampulle (= 1,1 ccm)
Peronaeuslähmg.	–	5 Monate post. inj. nicht gebessert	5.0 ccm (Hünermann, Kollmann,
Ischiadikusneuritis Peronaeusparese	Massage,	geringe Besserung	„ „
Peronaeusparese	–	1 Jahr post. inj. Wiederherstellung	„ „
„	–	bestand noch 18 Mon. post inj.	„ „
„	Wärmeanwendung	2 Monate post. inj. fast wiederhergestellt	„ „
Radialislähmnug	Massage, galvan. Ströme, Neuro-Yatren-Injektion	Lähmung unverändert	2 × täglich je 2 ccm (Schuntermann)
Peronaeuslähmg.	–	allmähliche Besserung	„ „
Radialislähmung	Op. Freilegung	keine Besserung	1 Ampulle (= 1,1 ccm)
Entzündungen, Nekrose, Granulation.	Konservativ	Heilung	„ „
Radialislähmung	–	Nach Monaten keine Besserung	–
Radialislähmung	Op. Freilegung	6 Monate post. op. keine Besserung	1 Ampulle (= 1,1 ccm)
„	–	nach $2^1/_2$ Monaten noch nicht gebessert	„ „

Pacifico,	Ref. Zbl. Neurol., S. 106, Bd. 57
Paschke,	Münch. med. Wschr. Nr. 25, S. 1014, 1936
Poulsson,	Lehrbuch d. Pharmakol., 10. Aufl., Leipzig 1934 bei Hirzel
Rall,	Zit. aus Mezger, Lehre und Praxis der Homöopathie, S. 33 Hippokrates-Verlag 1937
Rheindorf,	Kinderärztliche Praxis, Umfrage 1935
Rietschel,	Kinderärztliche Praxis, S. 451, 1935
Rißmann,	Münch. med. Wschr. S. 96, 1938
Saphra,	Med. Welt, Nr. 32, 1936
Sebian,	Med. Klinik, Nr. 32, 1936
Stör,	Chirurg. Heft 5, S. 171, 1933
Stursberg,	Fortschritte der Therapie, Heft 5, S. 286, 1934
Schilling,	Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Fischer, Jena 1929
Schläger,	Münch. med. Wschr., S. 1358, 1937
Schmitz,	Münch. med. Wschr., S. 1763, 1932
„	Kinderärztliche Praxis, S. 201, 1936
Schmuttermayer,	Wiener Kl. Wo.: Nr. 39, S. 1197, 1936
Schöndube,	Kli. Wo., Nr. 17, S. 626, 1934
Schuntermann,	Med. Klinik, Nr. 22, S. 811, 1930
Uhlenbruck,	Münch. med. Wschr., Nr. 30, S. 1256, 1931
Urbach,	Handbuch der Allergie, Wien, 1937
—	Umfrage, Münch. med. Wschr., S. 364, 1936
—	Umfrage, Münch. med. Wschr., S. 105, 1938
Vàs,	Zentralbl. d. Kinderheilkunde, 1931
Villaverde,	Ref. Zbl. Neurol. Bd. 50, 1928, S. 183
Vogt,	Kinderärztliche Praxis, S. 496, 1935
Voß,	Ärztl. Sachv. Ztg., S. 293, 1932
Wallgren,	Kinderärztliche Praxis, S. 551, 1935
Wiskott,	Kinderärztliche Praxis, S. 497, 1935
Ziehen,	Umfrage, Münchener Med. Wschr., S. 364, 1936

Lebenslauf.

Am 19. März 1913 wurde ich, Otto Hermann Ferdinand Buchinger, zu Flensburg geboren als Sohn des Stabsarztes der Kaiserlichen Marine Dr. med. Otto Buchinger und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Sander.

Nach vier Jahren Vorschule in Witzenhausen a. d. Werra besuchte ich die Mittelschule im gleichen Orte, sodann das Landerziehungsheim Schloß Michelbach bei Schwäb. Hall und bestand im Februar 1933 in der Stiftung Landschulheim am Solling in Holzminden a. d. Weser die Reifeprüfung.

Im April 1933 begann ich das Studium der Medizin an der Universität zu Göttingen, wo ich im Oktober 1934 den ersten und im Oktober 1935 den zweiten Teil der ärztlichen Vorprüfung bestand. Nach weiteren sechs Semestern an derselben Universität bestand ich am 20. Januar 1939 das ärztliche Staatsexamen.

Meine erste militärische Übung leistete ich von Oktober bis Dezember 1937 als Kanonier in der 11. (E.) Batterie II. Flak-Reg. 7 zu Wolfenbüttel.